

BB

|  |  |  |  |                        |
|--|--|--|--|------------------------|
| <b>THOMSON</b><br><br><b>DELPHION</b> |  | <b>RESEARCH</b><br><a href="#">My Account</a>   <a href="#">Products</a> | <b>PRODUCTS</b><br><a href="#">Search: Quick/Number Boolean Advanced</a> | <b>INSIDE DELPHION</b> |
|--|--|--|--|------------------------|

## The Delphion Integrated View

 Buy Now: ☒ PDF | [More choices...](#)

 Tools: [Add to Work File:](#) [Create new Wo](#)

 View: [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#) ☒ Go to: [Derwent...](#)
☒ [Ema](#)

🔍 Title: **JP5194401A2: 4-AMINO@(3754/24)ALKYL)CYCLOHEXAN-1-CARBO  
ACID AMIDE COMPOUND**

🔍 Country: **JP Japan**

🔍 Kind: **A**

🔍 Inventor: **ARITA MASAFUMI;  
SAITO TADAMASA;  
OKUDA HIROBUMI;  
SATO HIROYUKI;  
UEHATA MASAYOSHI;**

🔍 Assignee: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

🔍 Published / Filed: **1993-08-03 / 1992-09-07**

🔍 Application **JP1992000265416**

Number:

🔍 IPC Code:

**C07D 213/89; A61K 31/435; A61K 31/44; A61K 31/505; C07D 239/47;  
C07D 471/04; C07D 471/04; C07D 471/04; C07D 471/04;  
C07D 471/04; C07D 471/04; C07D 471/04; C07D 471/04;  
C07D 471/04; C07D 471/04; C07D 471/04; C07D 471/04;  
C07D 471/14; C07D 471/14;**

🔍 Priority Number: **1991-09-06 JP1991000255689**

🔍 Abstract:

**PURPOSE:** To provide the subject new toxic compounds having a strong and long-acting effect on increase of the blood flow volume in the corona, the brain, the kidney and the peripheral arteria and useful as an antihypertensive agent, a medicine for preventing and treating diseases of the circulatory system such as the corona, the brain or the kidney or a medicine for treating asthma.



**CONSTITUTION:** Compounds of formula I [R1 to R4 are H or an alkyl and R1 to R2 may be a cycloalkyl, phenyl, etc.; A 15 single bond or an alkylene; X is CR7 or N; R5, together with R, forms CRa=CRb, N=CRb, formula II, III, etc.; Ra, Rb and R7 are H, a halogen, an alkyl, an alkoxy, etc., and Ra and Rb may be a group which can form a 5- to 6-membered aromatic ring, etc., in combination (Ra and Rb in formulae II and III must be the above-mentioned group); n is 0 or 1], isomers thereof or their pharmaceutically permissible acid adduct salts, e.g. trans-N-(6-amino-4-pyrimidyl)-4-aminomethylcyclohexanecarboxamide dihydrochloride 3/2 hydrate. The above-mentioned compound can be produced by reacting a compound of formula IV or its reactive derivative with a compound of formula V.

**COPYRIGHT:** (C)1993,JPO&Japio



INPADOC None Buy Now: [Family Legal Status Report](#)  
Legal Status: CA EP HU KR US  
Designated  
Country:  
Family: [Show 17 known family members](#)

Forward References: Go to Result Set: [Forward references \(2\)](#)

| Buy PDF   | Patent                    | Pub.Date   | Inventor          | Assignee                                  | Title  |
|---|---------------------------|------------|-------------------|---|--|
|  | <a href="#">US6451825</a> | 2002-09-17 | Uehata; Masayoshi | Mitsubishi Pharma Corporation             | Pharmaceutical ac containing Rho kir inhibitor |
|  | <a href="#">US6218410</a> | 2001-04-17 | Uehata; Masayoshi | Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. | Medicines compri kinase inhibitor              |

Other Abstract Info:

CHEMABS 119(09)095006U DERABS C93-100890



[Nominate this for the Gal](#)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194401

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

| (51)Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号    | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|-----------|-----|--------|
| C 0 7 D 213/89           |       |           |     |        |
| A 6 1 K 31/435           | A C D | 7252-4C   |     |        |
| 31/44                    | A B U | 7252-4C   |     |        |
| 31/505                   | A B N | 7252-4C   |     |        |
| C 0 7 D 239/47           |       | Z 8615-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 20 頁) 最終頁に続く

|             |                |         |  |
|-------------|----------------|---------|--|
| (21)出願番号    | 特願平4-265416    | (71)出願人 | 000006725<br>吉富製菓株式会社<br>大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号   |
| (22)出願日     | 平成4年(1992)9月7日 | (72)発明者 | 有田 雅文<br>埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富<br>製菓株式会社東京研究所内  |
| (31)優先権主張番号 | 特願平3-255689    | (72)発明者 | 斉藤 忠正<br>埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富<br>製菓株式会社東京研究所内  |
| (32)優先日     | 平3(1991)9月6日   | (72)発明者 | 奥田 博文<br>福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉<br>富製菓株式会社中央研究所内 |
| (33)優先権主張国  | 日本(JP)         | (74)代理人 | 弁理士 高宮城 勝                                      |

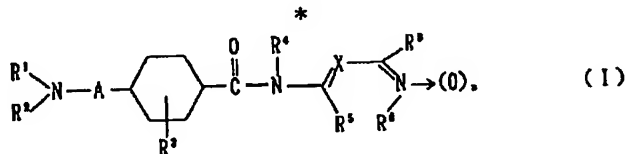
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-アミノ（アルキル）シクロヘキサン-1-カルボン酸アミド化合物

(57) 【要約】

\* 【化1】

【構成】 一般式 (I)



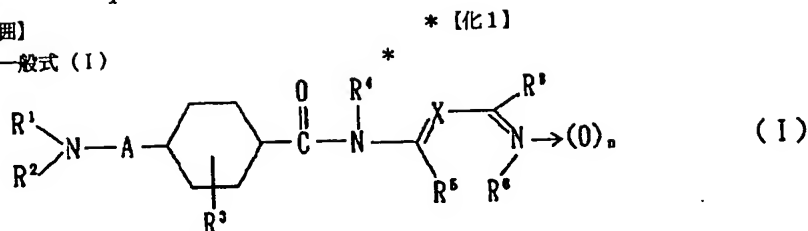
(式中、各記号は明細書に定義されている通りである。)により表される 4-アミノ(アルキル)シクロヘキサノ-1-カルボン酸アミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩。

【効果】 本発明の4-アミノ（アルキル）シクロヘキサノ-1-カルボン酸アミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩は、顯著で持続性の高

い、毒性の軽減された冠・脳・腎および末梢動脈血流増加作用を有し、強力で持続性の抗高血圧剤および冠・脳・腎および末梢動脈などの循環器系用疾患予防・治療剤として有用である。さらに、本発明の化合物は、ヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息抑制作用、モルモット摘出気管標本でのアセチルコリンによる収縮抑制作用を有し、喘息治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は同一または異なって水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキル、ピペリジルもしくはピロリジニルを示すか、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  が一緒になってアルキリデン、フェニルアルキリデンを示すか、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示し、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は水素またはアルキルを示し、 $\text{A}$  は単結合またはアルキレンを示し、 $\text{X} = \text{C}(\text{R}^7) -$  または  $\text{N} -$  を示し、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  は一緒になって式

10  $-\text{CR}^a = \text{CR}^b -$  (a)

$-\text{NR}^a - \text{C}(=\text{R}^b) -$  (b)

$-\text{N} = \text{CR}^b -$  (c)

$-\text{C}(=\text{R}^a) - \text{NR}^b -$  (d)

$-\text{CR}^a = \text{N} -$  (e)

$-\text{NR}^a -$  (f)

(ここで、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$  (ここで  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$  は同一または異なって水素、アルキル、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$  (ここで、 $\text{R}^9$  は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを示し、 $\text{R}^{10}$  はアルキル、フェニル、アラルキルを示す。)) を示すか、 $\text{R}^c$  と  $\text{R}^d$  は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。)、シアノ、アジド、置換基を有していてもよいヒドラジノ、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  (ここで、 $\text{R}^{10-12}$  は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを示す。)) を示すか、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  は一緒になって環中に窒素原子、硫黄原子、酸素原子の少なくとも1つを含んでいてもよい5~6員の20 水素添加されていてもよい芳香族環を形成する基を示す。ただし、式 (b) または (d) を示す時は、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  は必ず一緒になって環中に窒素原子、硫黄原子、酸素原子の少なくとも1つを含んでいてもよい5~6員の水素添加されていてもよい芳香族環を形成する基を示す。)) を示し、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$  (ここで、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$  は同一または異なって水素、アルキル、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$  (ここで、 $\text{R}^9$  は水素、アル

キル、フェニル、アラルキルを示し、 $\text{R}^9$  はアルキル、フェニル、アラルキルを示す。)) を示すか、 $\text{R}^e$  と  $\text{R}^f$  は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。)、シアノ、アジド、置換基を有していてもよいヒドラジノ、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  (ここで、 $\text{R}^{10-12}$  は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを示す。)) を示し、 $n$  は0または1を示す。ただし、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  が式 (a) のとき、 $\text{X} = \text{C}(\text{R}^7) -$  であり、かつ、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  のいずれか一つが  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、アジド、置換基を有していてもよいヒドラジノ、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  を示すか、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  は一緒になって環中に窒素原子、硫黄原子、酸素原子の少なくとも1つを含んでいてもよい5~6員の20 水素添加されていてもよい芳香族環を形成する基を示す。)) により表される4-アミノ(アルキル)シクロヘキサン-1-カルボン酸アミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30 【産業上の利用分野】 本発明は新規かつ医薬として有用な4-アミノ(アルキル)シクロヘキサン-1-カルボン酸アミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩に関する。

【0002】

40 【従来の技術・発明が解決しようとする課題】 成人病として大きな社会問題となっている高血圧症や冠・脳循環障害の原因の一つが平滑筋の収縮性の異常にあり、この平滑筋の収縮はカルシウムイオンの細胞内濃度の上昇により誘導されることが知られている。カルシウムイオンの細胞内濃度の上昇は(1)膜電位依存性のカルシウムチャンネルを介するもの、(2)細胞内のカルシウム貯蔵部位から遊離されるもの、(3)レセプター依存性のチャンネルを介するものなどがあり、一様ではないが、これらのカルシウムイオンが過剰な場合、冠動脈や脳血管の攣縮を惹起するとされており、これらの血管攣縮は狭心症、心筋梗塞および脳梗塞の原因の一つと考えられている。そこで、現在、高血圧症や冠・脳および末梢循環障害の治療のために、カルシウム拮抗剤の利用が試みられている。しかしながら、カルシウム拮抗剤は膜電50 位依存性のカルシウムチャンネルに対する拮抗作用を示

すが、その他の細胞内へのカルシウム流入や貯蔵部位からのカルシウム遊離に対する拮抗作用はほとんど示さない。従来のカルシウム拮抗剤が抑制する膜電位依存性の平滑筋収縮に対する抑制作用のみならず、細胞内カルシウム拮抗作用をも有する化合物として、国際公開WO 90/05723号明細書にはある種のトランス-4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、その製薬上許容される酸付加塩が持続性の冠・脳・腎血流増加作用を有し、抗高血圧剤および冠・脳・腎などの循環器系用疾患予防・治療剤として有用である旨が開示されている。本発明の目的は、従来の化合物に比べて、さらに強力に作用持続性の長い、毒性の軽減された冠・脳・腎および末梢動脈血流増加作用を有する化合物を提供することであ\*

る。

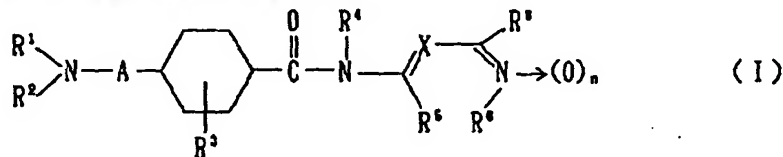
【0003】

【課題を解決するための手段】このような状況の下で、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、本発明の4-アミノ(アルキル)シクロヘキサン-1-カルボン酸アミド化合物、その異性体およびその製薬上許容される酸付加塩が、上記目的を達成できることを見出して本発明を完成するに至った。さらに、本発明の化合物はヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息抑制作用、モルモット摘出気管標本でのアセチルコリンによる収縮抑制作用を示し、抗喘息作用を有することも判明した。

【0004】本発明は一般式

【0005】

【化2】



【0006】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なって水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキル、ピベリジルもしくはピロリジニルを示すか、 $R^1$ 、 $R^2$ が一緒になってアルキリデン、フェニルアルキリデンを示すか、 $R^1$ 、 $R^2$ が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示し、 $R^3$ 、 $R^4$ は水素またはアルキルを示し、Aは単結合またはアルキレンを示し、Xは=C

( $R^7$ ) - または=N-を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ は一緒にな

って式

-C $R^a$ =C $R^b$ - (a)

-N $R^a$ -C(=R $b$ )- (b)

-N=C $R^b$ - (c)

-C(=R $a$ )-N $R^b$ - (d)

-C $R^a$ =N- (e)

-N $R^a$ - (f)

(ここで、 $R^a$ 、 $R^b$ は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、-N $R^c$ R $d$ (ここで、 $R^c$ 、 $R^d$ は同一または異なって水素、アルキル、-C $O$ R $^9$ 、-C $O$ O $R^9$ 、-S $O_2$ R $^9$ (ここで、 $R^9$ は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを、 $R^9$ はアルキル、フェニル、アラルキルを示す。))を示すか、 $R^c$ と $R^d$ は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。)、シアノ、アジド、置換基を有していてもよいヒドラジノ、-C $O$ O $R^{10}$ 、-C $O$ N $R^{11}$ R $^{12}$ (ここで、 $R^{10-12}$ は水素、アル

キル、フェニル、アラルキルを示す。)を示すか、 $R^a$ 、 $R^b$ は一緒になって環中に窒素原子、硫黄原子、酸素原子の少なくとも1つを含んでいてもよい5~6員の水素添加されていてもよい芳香族環を形成する基を示す。ただし、式(b)または(d)を示す時は、 $R^a$ 、 $R^b$ は必ず一緒になって環中に窒素原子、硫黄原子、酸素原子の少なくとも1つを含んでいてもよい5~6員の水素添加されていてもよい芳香族環を形成する基を示す。)を示し、 $R^7$ 、 $R^8$ は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、-N $R^e$ R $f$ (ここで、 $R^e$ 、 $R^f$ は同一または異なって水素、アルキル、-C $O$ R $^9$ 、-C $O$ O $R^9$ 、-S $O_2$ R $^9$ (ここで、 $R^9$ は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを示し、 $R^9$ はアルキル、フェニル、アラルキルを示す。))を示すか、 $R^e$ と $R^f$ は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。)、シアノ、アジド、置換基を有していてもよいヒドラジノ、-C $O$ O $R^{10}$ 、-C $O$ N $R^{11}$ R $^{12}$ (ここで、 $R^{10-12}$ は水素、アルキル、フェニル、アラルキルを示す。)を示し、 $n$ は0または1を示す。ただし、 $R^5$ 、 $R^6$ が式(a)のとき、Xが=C( $R^7$ )-であり、かつ、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ のいずれか一つが-N $R^c$ R $d$ 、-N $R^e$ R $f$ 、アジド、置換基を有していてもよいヒドラジノ、-C $O$ O $R^{10}$ 、-C $O$ N $R^{11}$ R $^{12}$ を示すか、 $R^a$ 、 $R^b$ は一緒になって環中に窒素原子、硫黄原子、酸素原子の少なくとも1つを含んでいてもよい5~6員の水素添加されていてもよい芳香族環を形成する基を示す。)により表される請求の範囲(1)記載の4-置換

アミノ (アルキル) シクロヘキサン-1-カルボン酸アミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩に関する。

【0007】一般式(1)の各記号を定義により説明すると、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとは炭素数1~10個、好ましくは炭素数1~6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシルなどを、ハロアルキルとは前記アルキルに1~5個のハロゲンが置換したものであり、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3-3-ペンタフルオロプロピルなどを、アルコキシとは炭素数1~6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルの炭素数3~7個のシクロアルキルなどを、シクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が炭素数3~7個のシクロアルキルであり、アルキル部が炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)であるシクロアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシルなどがあげられ、アルキレンとは炭素数1~6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンであってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、プロピルメチレン、プロピレン、メチルトリメチレン、ジメチルエチレン、ジメチルトリメチレン、ジメチルテトラメチレンなどを、アラ

10

20

30

40

50

デン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデンなどを、フェニルアルキリデンとはアルキリデン部が炭素数1~6個のアルキリデンであって、ベンジリデン、フェニルエチリデン、フェニルプロピリデン、フェニルブチリデン、フェニルペンチリデン、フェニルヘキシリデンなどを示す。

【0008】また、置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル、フェニル、アラルキル、ビベリジル、ピロリジニルの置換基としてはハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、 $-NR^cR^d$  (ここで $R^c$ ,  $R^d$ は同一または異なって水素、アルキル、 $-COR^e$ 、 $-COOR^{e'}$ 、 $-SO_2R^f$ を示すか、 $R^c$ と $R^d$ は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)、シアノ、アジド、ホルミル、アシル、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ または置換基を有していてもよいヒドラジノなどがあげられる。

【0009】ここでハロゲン、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキルとは前記と同義であり、アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ペンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルなどがあげられる。置換基を有していてもよいヒドラジノの置換基としてはアルキル、アラルキル、ニトロ、シアノなどがあげられる。ここで、アルキル、アラルキルとは前記と同義である。

【0010】 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^c$ と $R^d$ または $R^e$ と $R^f$ が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基としては、5~6員環、これらの結合環が好適であり、具体的にはピロリジニル、ビベリジル、ビベラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が例示される。また、置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としてはアルキル、アラルキル、ハロアルキルなどがあげられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとは前記と同義である。

【0011】 $R^5$ と $R^6$ が式(a)、(c)、(e)、(f)を示す単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示す。

【0012】また、上記 $R^5$ と $R^6$ が式(a)、(b)、(d)を示して縮合環を形成する場合、ピロピリジン(1H-ピロ[2, 3-b]ピリジン、1H-ピロ[3, 2-b]ピリジン、1H-ピロ[3, 4-b]ピリジンなど)、ピラゾピリジン(1H-ピラゾ[3, 4-b]ピリジン、1H-ピラゾ[4, 3-b]ピリジンなど)、イミダゾピリジン(1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンなど)、ピロピリミジン(1H-ピロ[2, 3-d]ピリミジン、1H-ピロ[3, 2-d]ピリミジン、1H-ピロ[3, 4

-d) ピリミジンなど)、ピラゾロピリミジン (1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジンなど)、イミダゾピリミジン (イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン、1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリミジンなど)、ピロロトリアジン (ピロロ [1, 2-a] -1, 3, 5-トリアジン、ピロロ [2, 1-f] -1, 2, 4-トリアジンなど)、ピラゾロトリアジン (ピラゾロ [1, 5-a] -1, 3, 5-トリアジンなど)、トリアゾロピリジン (1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン)、トリアゾロピリミジン (1, 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン、1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジンなど)、シンノリン、キナゾリン、キノリン、ピリドピリダジン (ピリド [2, 3-c] ピリダジンなど)、ピリドピラジン (ピリド [2, 3-b] ピラジンなど)、ピリドピリミジン (ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジンなど)、ピリミドピリミジン (ピリミド [4, 5-d] ピリミジン、ピリミド [5, 4-d] ピリミジンなど)、ピラジノピリミジン (ピラジノ [2, 3-d] ピリミジンなど)、ナフチリジン (1, 8-ナフチリジンなど)、テトラゾロピリミジン (テトラゾロ [1, 5-a] ピリミジンなど)、チエノピリジン (チエノ [2, 3-b] ピリジンなど)、チエノピリミジン (チエノ [2, 3-d] ピリミジンなど)、チアゾロピリジン (チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジンなど)、チアゾロピリミジン (チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジンなど)、オキサゾロピリジン (オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジンなど)、オキサゾロピリミジン (オキサゾロ [4, 5-d] ピリミジン、オキサゾロ [5, 4-d] ピリミジンなど)、フロピリジン (フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジンなど)、フロピリミジン (フロ [2, 3-d] ピリミジン、フロ [3, 2-d] ピリミジンなど)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ\*

\*ロ [2, 3-b] ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジンなど)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジンなど)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンなどがあげられ、これらの環が、水素添加されている芳香族環を形成する場合、環中の炭素原子がカルボニルでもよく、たとえば2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7-オキソナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソナフチリジンなども含まれる。また、これらの環はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラールキル、ハロアルキル、ニトロ、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、シアノ、ホルミル、アシル、アミノアルキル、モノまたはジアルキルアミノアルキル、アジド、-COOR<sup>10</sup>、-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、置換基を有していてもよいヒドラジノなどの置換基によって置換されていてもよい。

【0013】本発明には、化合物 (I) の無機酸、有機酸と形成される薬学的に許容される酸付加塩、水和物または各種の溶媒和物なども包含される。また、カルボキシル基を有する場合はナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などの金属塩や、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩も含まれる。

【0014】本発明には化合物 (I) のシスまたはトランスの幾何異性体またはそれらの混合物も含まれる。また、不斉炭素が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体などが存在しうるが、本発明はこれらすべてを包含するものである。本発明の化合物 (I) は、以下に示す方法によって合成することができる。

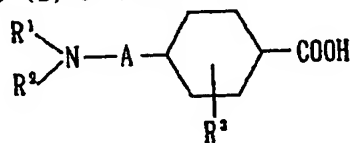
#### 【0015】方法1

一般式(II)

【0016】

【化3】

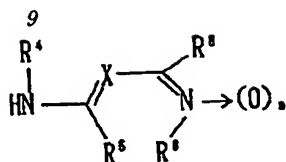
(II)



【0017】(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるカルボン酸化合物またはそれらの反応性誘導体と一般式(III)

【0018】

【化4】



(III)

【0019】(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるアミノ化合物とを反応させる方法。

【0020】カルボン酸化合物の反応性誘導体とは、酸塩化物のような酸ハライド、酸無水物、クロロギ酸エチルなどから形成される混合酸無水物、メチルエステル、エチルエステルなどのエステル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミドから生成される反応性誘導体などがあげられる。

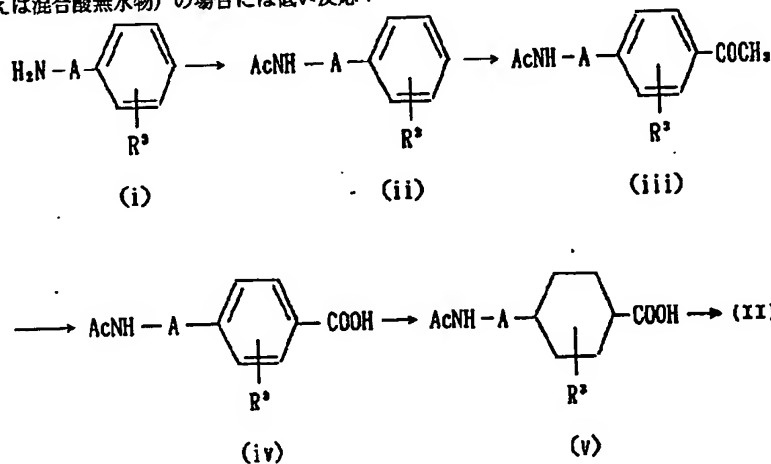
【0021】反応は、反応に不活性な溶媒の存在下で実施されるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、クロロホルム、メチレンクロライド、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノンなどの水酸基を含まない有機溶媒が用いられる。反応は任意の温度、たとえば $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で行われるが、原料として反応性のあまり大きくない反応性誘導体(たとえばエステル)の場合は高い反応温度が用いられ、反応性の大きな反応性誘導体(たとえば混合酸無水物)の場合には低い反応\*

\*温度が用いられる。さらに、必要に応じてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が脱酸剤として用いられる。また、必要な場合には一般式(II)のアミノ基をたとえばベンジルオキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニルなどのアミノ保護基で保護して反応することができる。当該保護基は反応後常法により脱離するとよい。

【0022】本発明の合成原料である一般式(II)のカルボン酸化合物は、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・プレティン(Chem. Pharm. Bull.), 第27巻、第2735頁(1979年)または同第27巻、第3039頁(1979年)に記載されている方法により合成することができ、特に、一般式(II)のカルボン酸化合物がトランサミン以外の場合は、以下の方法で合成することができる。

【0023】

【化5】



【0024】(式中、Acはアセチルなどのアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

【0025】すなわち、式(i)のアミノ化合物をアミノ保護基(アセチル基など)で保護した後、フリーデルクラフツ反応で芳香環にアセチル基を導入し、ハロホルム反応にて式(iv)のカルボン酸化合物を得、次いで、接触還元により芳香環を還元し、アルカリ加水分解にて脱保護することにより、一般式(II)のカルボン酸化合物中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ が水素である化合物を合成することができる。

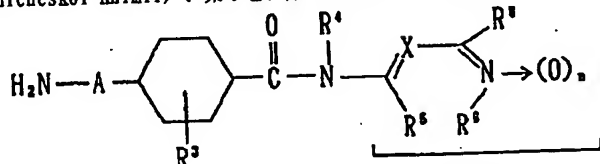
【0026】一般式(II)のカルボン酸化合物のシス体またはトランス体は、たとえば、式(iv)のカルボン酸化合

物を通常のカラムクロマトおよび再結晶法を行うことにより式(iv)のカルボン酸化合物のシス体を得、また、式(iv)のカルボン酸化合物を通常の方法によりエステル化し、塩基(ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシドなど)を用いることによって異性化させることにより式(iv)のカルボン酸化合物のトランス体を得、次いでそれぞれの異性体を上記の方法に従って、脱保護することにより得ることができる。

【0027】また、もう一方の合成原料である一般式(II)のアミノ化合物は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 第25巻、第1258頁(1982年)、同第32巻、第945頁(198



9年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J.Heterocycl.Chem.)、第20巻、第295頁(1983年)、同第9巻、第235頁(1972年)、同第1巻、第42頁(1964年)、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー(J.Am.Chem.Soc.)、第77巻、第2256頁(1955年)およびジュルナル・オルガニクス・キミ(Zhurnal Organicheskoi Khimii)、第9巻、第126\*

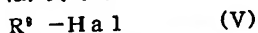


【化6】

(IV)

【0030】(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるアミン化合物と、ハライド化合物、アルデヒド化合物またはケトン化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0031】この反応で用いられるハライド化合物とは、式(V)



(式中、 $R^9$  は炭素数1~10個のアルキルまたは置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキル、ピペリジル、ピロリジニルを、Halとはハロゲンであ※

A 部分

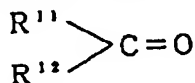
※り、好ましくは塩素、臭素を示す。)により表される化合物であり、アルデヒド化合物とは、式(VI)



(式中、 $R^{10}$  は水素、炭素数1~9個のアルキルまたは環上に置換基を有していてもよいフェニル、アラルキル、窒素保護されたピペリジルもしくは窒素保護されたピロリジニルを示す。)により表される化合物であり、ケトン化合物とは、式(VII)

【0032】

【化7】



(VII)

【0033】(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は同一または異なって炭素数1~9個のアルキルまたは環上に置換基を有していてもよいフェニル、アラルキル、窒素保護されたピペリジルもしくは窒素保護されたピロリジニルを示すか、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は互いにカルボニル基と結合して置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキルを示す。)により表される化合物である。

【0034】化合物(IV)とハライド化合物を反応させる場合には、方法1と同様な条件を用いて行うことができるが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下に脱酸縮合反応を行うことが好ましい。また、化合物(IV)とアルデヒドまたはケトンとを反応させる場合には、通常、水と混和しにくい溶媒、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタンなどとともに加熱還流下、脱水縮合反応を行う。この際、少量のバラトルエンスルホン酸などの酸を加えることも有利である。また、上記縮合反応により得られるアルキリデン、フェニルアルキリデン、ピロリジリデン、ピペリジリデンの化合物を選

30 元反応に付すことによりアルキル、アラルキル、ピロリジニル、ピペリジルの化合物に誘導することができる。還元反応は、通常、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、-10~100℃で、好ましくは0~40℃で行うことができる。また、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、少量の塩酸、臭化水素酸、酢酸などの酸の存在下に水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤、さらに、目的化合物の他の基に影響がない場合、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金などを用いた接触還元法を使用し、還元的アミノ化反応を行うことによっても製造することがで

40

【0035】方法3

化合物(I)のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基である化合物は一般式(VIII)

【0036】

【化8】

(VIII)

\* 【化9】

$$Y \begin{cases} CR^{17}R^{18}-Z^* \\ CR^{13}R^{14}CR^{15}R^{16}-Z \end{cases} \quad (IX)$$

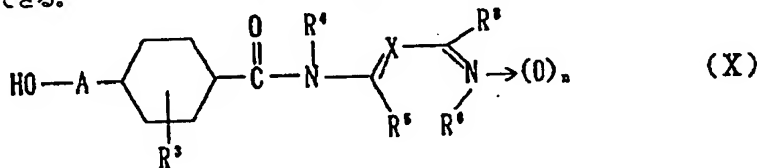
※【0040】方法4

化合物(I)のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なってアルキル、フェニル、アラキルを示すか、 $R^1$ 、 $R^2$ が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基である化合物は、化合物(IV)のうちA部分における複素環の置換基が、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、ヒドラジノでない場合の化合物に、塩酸、硫酸、半酸および酢酸の存在下で、亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸カリウムを反応させて一般式

(X)

[0 0 4 1]

【化 10】



30★ド、p-トルエンスルホンクロライドなどと反応させて対応するアルコールの反応性誘導体とし、次に、一般式(XI)

**【0043】**

【化 1 1】



料を用いることによって製造することができる。

【0045】このようにして得られた本発明の化合物(I)は、シクロヘキサン環の4位置換アミノ部のアミノ基、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ が $-NR^cR^d$ または $-NR^eR^f$ を示す場合のアミノ基および $R^5$ 、 $R^6$ が単環を形成する場合または縮合環を形成する場合の環中または環の置換基が $-NR^cR^d$ を示す場合のアミノ基が通常のアミノ保護基によって保護されていてもよく、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、パレリルなどの炭素数1〜5個のアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル

ル、第3級ブトキシカルボニルなどの炭素数2~5個のアルコキシカルボニル；シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルなどの炭素数4~8個のシクロアルキルカルボニル；ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル（ここでアロイルとはハロゲン、炭素数1~6個のアルキル、炭素数1~6個のアルコキシ、アラルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノなどの置換基を有していてもよいものである）；ベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル、フェニルプロポキシカルボニル、フェニルブトキシカルボニルなどのフェニルアルコキシカルボニル（ここでフェニルエトキシカルボニルとはフェニル環上にハロゲン、炭素数1~6個のアルキル、炭素数1~6個のアルコキシ、アラルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノなどの置換基を有していてもよいものである）；スチリル、シンナミル、フェニルブテニル、フェニルペンテニル、フェニルヘキセニルなどのフェニルアルケニル；またはベンジリデン、フェニルエチリデンなどのフェニルアルキリデン；ピロリジリデン、ピベリジリデン、フタルイミドを形成する基；メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなどのアルキルカルバモイル；メチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチルなどのアルキルカルバモイルアルキル；メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、第3級ブトキシメチルなどのアルコキシメチル；ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、o-ニトロベンジルオキシメチルなどのアラルキルオキシアルキル；アリル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどの環状エーテルなどの保護基によって保護されていてもよい。

【0046】上記のアミノ保護基は通常の酸（塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、臭酸／酢酸、塩酸／ジオキサン、フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸など）やルイス酸（三フッ化ホウ素エーテル錯体、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシランなど）、またはアルカリ（アンモニア、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸

化ナトリウム、水酸化カリウム、ヒドラジンなど）で処理することにより除去することができる。

【0047】また、5%パラジウム炭素、10%パラジウム炭素、10%水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどを触媒として使用する接触還元法、液体アンモニア中、金属ナトリウム、金属リチウムを用いる還元法、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン、亜鉛、ナトリウムアマルガムなどを還元剤として用いる還元法により脱保護することもでき、さらに、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）、N-プロモコハク酸イミドなどの酸化剤を用いる方法なども用いることができる。

【0048】かくして得られた化合物（I）は、再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。さらに、化合物（I）は常法に従い、薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。酸付加塩を形成するのに用いる酸とは、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など）、有機酸（酢酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸など）から適宜選択することができる。また、これらの塩は、常法に従って、たとえば水酸化ナトリウムまたは、水酸化カリウムなどのアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に転化される。さらに、第4級アンモニウム塩にすることもできる。また、化合物（I）においてカルボキシル基を有する化合物は、金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩など）、アミノ酸（リジン、オルニチンなど）との塩とすることもできる。

【0049】

【作用および発明の効果】次に、薬理実験により本発明の化合物の作用を具体的に説明する。

【0050】薬理実験例1

体重350~450gの自然発症性高血圧ラット（SHR）に、あらかじめ血圧測定および薬物投与用のカテーテルを頸動脈および頸静脈内にそれぞれ挿入し、無麻酔無拘束下で試験化合物0.3mg/kgを静脈内投与し、血圧に対する作用を検討した。血圧は左トランスジューサーを介して自動的に測定および解析した。その結果を第1表に示す。

【0051】

【表1】

第 1 表

| 化合物   | 投与量 (mg) | 降圧作用 (mmHg)<br>(SHR i.v.) |
|-------|----------|---------------------------|
| 実施例 3 | 0.3      | -62                       |
| 実施例 4 | 0.3      | -77                       |

17

18

実施例 6

0.3

-96

実施例 7

0.3

-53

## 【0052】薬理実験例2

雄性ウサギ（体重1.9～3.0kg）をベントバルビタールナトリウム麻酔後、脱血死させ、胸部大動脈を摘出した。幅約2mmのリング状標本を作成し、37℃のクレブス-ヘンゼライト液（NaCl 117mM; KCl 4.7mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM; glucose 11.0mM）を満たした容量40mlのマグナス管内に2gの負荷で懸垂した。マグナス管内は常時、混合ガス（95%酸素+5%炭酸ガス）を通気した。標\*

\*本の張力は等尺性トランスジューサー（TB-611T、日本光電）により記載した。標本をフェニレフリン（10<sup>-6</sup>M）で収縮させ、収縮が一定した後、化合物を累積的に添加し、弛緩反応を観察した。化合物の弛緩反応はフェニレフリン収縮を100%とし、その50%の弛緩させうる濃度をIC<sub>50</sub>（μM）として算出した。その結果を第2表に示す。

【0053】

【表2】

第 2 表

| 化合物   | 血管弛緩作用（μM） |
|-------|------------|
| 実施例 3 | 0.09       |
| 実施例 4 | 0.08       |
| 実施例 6 | 0.12       |
| 実施例 7 | 0.19       |

## 【0054】薬理実験例3：冠血流量に対する作用

ベントバルビタールナトリウム30mg/kg体重を静脈内投与することによって1群2～3匹の雑種成犬を麻酔し、矢後らの方法（日本薬理学雑誌、第57巻、380頁、（1961年））に準じて、左冠動脈を灌流し、その血流量を測定した。試験化合物10～300μgを冠動脈内に投与した。試験化合物の冠血流量に対する効果はニフェジピン〔ジメチル・2, 6-ジメチル-4-※

※（2-ニトロフェニル）-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート〕3μgを冠動脈内投与したときの効果の半分まで冠血流量を増加させるのに必要な投与量をED<sub>50</sub>（μg）として表し、結果を第3表にまとめた。また、効果の持続時間として半減期（T<sub>1/2</sub>, 分）を求めた。

【0055】

【表3】

第 3 表

| 化合物   | 冠血流量増加作用（ED <sub>50</sub> ; μg）<br>（T <sub>1/2</sub> ; 分） |
|-------|---|
| 実施例 3 | 8.8 (2.7)   |
| 実施例 4 | 7.0 (3.8)   |
| 実施例 6 | 4.3 (3.0)   |
| 実施例 7 | 20.0 (6.7)  |

## 【0056】薬理実験例4：モルモット摘出気管標本のアセチルコリンによる収縮に対する効果

雄性ハートレー系モルモット（体重260～390g）にベントバルビタールナトリウム100mg/kgを腹腔内投与して麻酔後脱血死させ、気管を摘出した。気管の腹側軟骨を切り開き、幅3mmで靱帯の部分で切断し、標本を作成した。標本は37℃のクレブス-ヘンゼライト液（NaCl 117mM; KCl 4.7mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM; glucose 11.0mM）を満たした容量40mlのマグナス管内に1gの負荷で懸垂した。マグナス管内は常時、混合ガス（95

40 %酸素+5%炭酸ガス）を通気した。標本の張力を等尺性トランスジューサー（TB-611T、日本光電）を用いてレコーダー（TI-102、東海医理科）に記録した。標本をアセチルコリン（10<sup>-6</sup>M）で収縮させ、収縮が一定した後、化合物を累積的に添加し、弛緩反応を観察した。化合物の弛緩反応はババベリン（10<sup>-4</sup>M）の最大反応を100%とし、その50%の弛緩反応を示す濃度をIC<sub>50</sub>（μM）として算出した。その結果を第4表に示す。

【0057】

【表4】

## 第 4 表

| 化合物   | 気管支拡張作用 (IC <sub>50</sub> ; $\mu$ M) |
|-------|--------------------------------------|
| 実施例 3 | 0.06                                 |
| 実施例 4 | 0.09                                 |
| 実施例 6 | 0.17                                 |
| 実施例 7 | 0.31                                 |

【0058】薬理実験例5：ヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息に対する効果  
須山の方法（アレルギー、第15巻、549頁、1966年）により、体重490～630gの雌性ハートレー系モルモットをエアゾール吸入装置内に入れ、0.2%ヒスタミン溶液（塩酸ヒスタミン、半井化学）を超音波ネブライザー（TUR-3200、日本光電工業）で噴霧して横転を指標に防護作用を検討した。被検化合物の\*

10\*吸入は、モルモットを前記エアゾール吸入装置内に入れ、所定濃度になるように生理食塩水で溶解した。試験化合物液を5分間噴霧して行う。次いで、直ちにヒスタミン吸入させ、吸入困難による横転時間の遅延時間を測定した。その結果を第5表に示す。

【0059】

【表5】

## 第 5 表

| 化合物   | 濃度 (%) | 平均横転時間 (秒)       |
|-------|--------|------------------|
| 実施例 3 | 0.01   | 152.4 $\pm$ 12.2 |
|       | 0.1    | 235.4 $\pm$ 40.2 |

## 【0060】急性毒性実験

ddy系マウスに試験化合物（実施例3および6）をそれぞれ腹腔内投与して5日間観察したところ、30mg/kgの腹腔内投与で何ら死亡例はみられなかった。

【0061】本発明化合物（I）、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩はカルシウム拮抗剤と同様に冠および脳血流増加作用を有し、さらに、従来のカルシウム拮抗剤では見られない腎および末梢動脈血流増加作用も有する。また、その血流増加作用の持続も長く、血圧降下作用も強力である。さらに、エンドセリンなどの生体内物質によって誘発される血管収縮ばかりでなく、カルシウム拮抗剤の作用しないカルシウムイオノファアホルボールエステルによって生ずる血管収縮に対しても有効である。したがって、本発明化合物は強力で持続性のある抗高血圧剤および冠・脳・腎および末梢動脈などの循環器系用疾患予防・治療剤として有用である。さらに、本発明の化合物は、ヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息抑制作用、モルモット摘出気管標本でのアセチルコリンによる収縮抑制作用を示し、喘息治療剤としても有用である。

【0062】本発明化合物（I）を医薬として用いる場合には、その有効量と薬理学的許容される適宜の賦形剤、担体、希釈剤などの医薬製剤用添加物と混合して、錠剤、顆粒、粉末、カプセル剤、注射剤、軟膏および坐剤などの形態で、経口または非経口的に投与することができる。投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより

変化しうるが、通常成人一日当り、経口投与として5～500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与することができる。

【0063】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をより一層具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0064】実施例1

(a) 4, 6-ジアミノピリミジン4.7g、エタノール500mlおよび水200mlの混合物を氷水にて氷冷下、1規定水酸化ナトリウム13.25mlを加えた。さらに、1規定塩酸26.5mlを滴下後、ベンジルオキシカルボニルクロライド4.5gを滴下した。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮し、結晶を析出させた。この結晶を濾取し、クロロホルム：メタノール（5：1）にて再結晶し、融点194℃のN-ベンジルオキシカルボニル-4, 6-ジアミノピリミジン2.4gを得た。

(b) N-ベンジルオキシカルボニル-4, 6-ジアミノピリミジン1.7g、トリエチルアミン2.9mlおよび1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン40mlを氷水にて冷却、攪拌しながらトランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボニルクロライド2.6gを含む1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン20ml溶液を滴下し、室温にて、1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぐと黄色ガム状不溶物が析出した。これを冷水で洗浄後、乾燥、濃縮し、酢酸エ

チルを加え、得られた結晶を濾取し、融点187℃のトランス-N-(6-ベンジルオキシカルボキサミド-4-ピリミジル)-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボキサミド1.6gを得た。

(c) (b)により得られた化合物800mg、濃塩酸0.5mlおよび10%パラジウム-炭素400mgを含むメタノール50ml溶液に水素ガスを通気して接触還元を行った。室温、4時間で反応は終了した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、結晶を析出させた。この結晶を濾取し、エタノールより再結晶し、融点245~247℃のトランス-N-(6-アミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩3/2水和物150mgを得た。

#### [0065] 実施例2

(a) 4-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン400mg、トリエチルアミン1.2mlおよびジクロロメタン50mlを氷水にて冷却しながら、トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボニルクロライド1.86gを含むジクロロメタン20ml溶液を30分間で滴下した。室温で3時間攪拌後、45~50℃に加熱し、3時間反応させた。反応液を冷却後、水に注いだ。ジクロロメタン層を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボキサミド970mgを得た。

(b) (a)により得られた化合物33mgおよび30%臭化水素酢酸溶液5mlを室温にて30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、エーテルを加え、得られた結晶を十分にエーテルで洗浄した。エタノールにて再結晶し、融点262℃(分解)のトランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩24mgを得た。

#### [0066] 実施例3

(a) (R)-(+)-(1-フェニルエチル)アミン30gのクロロホルム200ml溶液に氷冷下、無水酢酸38.4gを滴下した。反応後、氷水を加え、クロロホルムにて抽出した。2規定水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄、乾燥後、減圧下濃縮して析出してくる結晶をイソプロピルエーテルから再結晶することにより(+)-N-(1-フェニルエチル)アセトアミド32.2gを得た。 $[\alpha]_D^{25} = +143.5^\circ$  (エタノール, c=1) PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.48 (3H, d, J=6Hz), 1.98 (3H, s), 5.12 (1H, m), 5.75 (1H, brs), 7.31 (5H, s)

[0067] 得られた(+)-N-(1-フェニルエチ

ル)アセトアミド103g、塩化アセチルのジクロロエタン300ml溶液に氷冷下、塩化アルミニウム185gを少しずつ添加した。同温にて1時間攪拌後、50~60℃で3時間攪拌した。反応後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる結晶をエタノール-イソプロピルエーテルから再結晶することにより(+)-N-(1-(4-アセチルフェニル)エチル)アセトアミド62.8gを得た。 $[\alpha]_D^{25} = +162.0^\circ$  (メタノール, c=1)

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.46 (3H, d, J=6Hz), 2.01 (3H, s), 2.58 (3H, s), 5.13 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.90 (2H, d, J=8Hz)

[0068] (+)-N-(1-(4-アセチルフェニル)エチル)アセトアミド61.4g、水酸化ナトリウム12.6gのメタノール540ml溶液に10%次亜塩素酸ナトリウム760mlを滴下後、50~70℃で1時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られる残渣を氷水に注いだ。濃塩酸で酸性にすると結晶が析出した。これを減圧下濾取し、水洗、乾燥し、(+)-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸51.2gを得た。 $[\alpha]_D^{25} = +136.8^\circ$  (メタノール, c=1)

PMR (CD<sub>3</sub>OD/TMS)  $\delta$ : 1.43 (3H, d, J=7Hz), 1.96 (3H, s), 5.00 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.95 (2H, d, J=8Hz)

[0069] (+)-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸51.2g、5%ルテニウム炭素35.4gの28%アンモニア水220ml溶液を、オートクレーブ中、水素初圧70気圧、90℃で3時間、150℃で3時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して53.5gの(+)-4-(1-アセトアミドエチル)シクロヘキサンカルボン酸のシス・トランス混合物を得た。続いてこれに31%塩酸メタノール溶液33ml、メタノール200mlを加え、4時間還流した。反応後、減圧下濃縮して得られる残渣を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより(+)-4-(1-アセトアミドエチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルのシス・トランス混合物(2:1)38.0gを得た。 $[\alpha]_D^{25} = +11.4^\circ$  (メタノール, c=1)

[0070] (+)-4-(1-アセトアミドエチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルのシス・トランス混合物38.0gのメタノール200ml溶液にカリウム第3級ブトキシド37.7gを加え、60時間加熱還流した。反応後、減圧下濃縮して得られる残渣を氷

水に注ぎ、濃塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮すると (+) -トランス-4-(1-アセトアミドエチル) シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル 2.1 g が得られた。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.1.6° (メタノール, c=1)

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 0.90~2.30 (10H, m), 1.09 (3H, d, J=7Hz), 1.98 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.74 (1H, m)

【0071】 (+) -トランス-4-(1-アセトアミドエチル) シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル 6.3 g のメタノール 250 ml 溶液に、水 10 ml、水酸化カリウム 6.6 g を加え、50 時間加熱還流した。反応後、減圧下濃縮して得られる残渣を氷水に注ぎ、希硫酸で中和した。沈澱物を減圧濾去し、次に (+) -トランス-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボン酸を含む濾液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 41.8 ml を氷冷下に加えた後、同温にてベンジルオキシカルボニルクロライド 28.5 g と 4 規定水酸化ナトリウム 41.8 ml を交互に滴下した。反応後、反応液に濃塩酸を加え、酸性にすると結晶が析出した。減圧下濾取し、乾燥すると融点 125~126℃ の (+) -トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) シクロヘキサンカルボン酸 2.5.9 g が得られた。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.5° (エタノール, c=0.1)

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 0.90~2.30 (10H, m), 1.10 (3H, J=7Hz), 4.58 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 7.35 (5H, s)

【0072】 (b) (+) -トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) シクロヘキサンカルボン酸 6 g のジクロロメタン 60 ml 溶液に塩化チオニル 5 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、1 時間加熱還流する。反応後、減圧下、溶媒を留去すると (+) -トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) シクロヘキサンカルボニルクロライドの結晶が得られる。次にこの結晶をアセトニトリル 40 ml に溶解し、氷冷下、4-アミノ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン 1 g とジイソプロピルエチルアミン 4.7 ml のアセトニトリル 50 ml 溶液に滴下後、室温にて 5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥後、ジメチルホルムアミド 200 ml、メタノール 100 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 460 mg を加え、40℃ で 10 分間攪拌した。反応後、減圧下濃縮して得られる残渣に水を加えると結晶が析出した。この結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、クロロホルム-メタノールより再結晶することにより (+) -トランス-N-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) シクロヘキサンカルボキサミド 2.6 g を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.80~2.10 (10H, m), 1.04 (3H, d, J=6Hz), 3.20 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=3Hz), 7.35 (6H, s), 7.80 (1H, d, J=5Hz), 8.06 (1H, d, J=5Hz), 9.80 (1H, s)

【0073】 (+) -トランス-N-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) シクロヘキサンカルボキサミド 2.6 g、10% 水酸化パラジウム炭素 500 mg、15% 塩酸メタノール 4 ml のメタノール 70 ml 溶液をオートクレーブ中、水素初圧 5 気圧下、室温で 1 時間攪拌する。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られる結晶をエタノールより再結晶することにより、融点 220~223℃ の (+) -トランス-N-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド 2 塩酸塩 1.15 g を得た。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3.32° (メタノール, c=0.5)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.70~2.20 (10H, m), 1.14 (3H, d, J=6Hz), 3.05 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=3Hz), 7.55 (1H, d, J=3Hz), 8.29 (1H, d, J=6Hz), 8.31 (1H, d, J=6Hz)

#### 【0074】 実施例 4

(a) クミルアミン 90 g と 48% 水酸化ナトリウム水溶液 70 ml のトルエン 1000 ml 溶液に、氷冷下、塩化アセチル 6.2 g を滴下後、室温で 5 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下溶媒を留去すると、N-(1-メチル-1-フェニルエチル) アセトアミド 102.3 g が得られた。PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 1.70 (6H, s), 1.96 (3H, s), 5.70 (1H, brs), 7.20~7.50 (5H, m)

【0075】 N-(1-メチル-1-フェニルエチル) アセトアミド 25 g、塩化アセチル 16.6 g のジクロロエタン 75 ml 溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム 41.5 g を少しずつ添加した。同温にて 1 時間攪拌後、50~60℃ で 1 時間攪拌した。反応後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下、濃縮して得られる結晶を、酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶することにより N-(1-(4-アセチルフェニル)-1-メチルエチル) アセトアミド 20.4 g を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 1.69 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.82 (1H, brs), 7.46 (2H, d, J=9Hz), 7.95 (2H, d, J=9Hz)

【0076】N-(1-(4-アセチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミド20.4g、水酸化ナトリウム3.9gのメタノール250ml溶液に10%次亜塩素酸ナトリウム240mlを滴下後、50~70℃で1時間攪拌した。反応後、減圧下、溶媒を留去して得られる残渣を氷水に注ぎ、続いて濃塩酸で酸性にすると結晶が析出した。これを減圧下濾取し、水洗、乾燥することにより4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸17.9gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: 1.67 (6H, s), 1.96 (3H, s), 7.42 (2H, d, J=9Hz), 7.88 (2H, d, J=9Hz), 8.11 (1H, s), 12.50 (1H, m)

【0077】4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸17.9g、5%ルテニウム炭素60gの10%アンモニア水200mlを、オートクレーブ中、水素初圧70気圧、150~170℃で3時間攪拌した。反応後、溶媒を濾去し、減圧下濃縮して4-(1,1-ジメチルアセトアミドメチル)シクロヘキサンカルボン酸のシス・トランス混合物を得た。続いてこれに31%塩酸-メタノール15ml、メタノール100mlを加え4時間還流した。反応後、減圧下濃縮し、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルのシス・トランス混合物(3:1)14.0gを得た。

【0078】4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルのシス・トランス混合物30.8gのメタノール150mlの溶液にカリウム第3級ブトキシド30.0gを加え、40時間加熱還流した。反応後、減圧下濃縮して得られる残渣を氷水に注ぎ、濃塩酸で中和した。クロロホルムで抽出、水洗、乾燥後、減圧下濃縮して析出する結晶をメタノールより再結晶することによりトランス-4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル24.5gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: 0.80~2.40 (10H, m), 1.26 (6H, s), 1.92 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.26 (1H, br s)

【0079】トランス-4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル24.5gの4規定水酸化カリウム100ml溶液を、50時間加熱還流した。反応後、氷冷下、11.6mlの濃塩酸を加え、続いて同温にてベンジルオキシカルボニルクロライド20.8gを滴下し、室温にて5時間攪拌した。反応後、氷冷下、反応液に濃塩酸を加え、酸性にすると結晶が析出した。この結晶を減圧下濾取し、乾燥することにより融点83~85℃のトランス-

4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボン酸22.1gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: 0.80~2.30 (10H, m), 1.26 (6H, s), 4.66 (1H, br s), 5.05 (2H, s), 7.36 (5H, s)

【0080】(b)トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボン酸6.2gのジクロロメタン65ml溶液に塩化チオニル5.2ml、ジメチルホルムアミド1滴を加え、1時間加熱還流した。反応後、減圧下、溶媒を留去するとトランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボニルクロライドの結晶が得られる。次に、この結晶をアセトニトリル50mlに溶解し、氷冷下、4-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1gとジイソプロピルエチルアミン5.4mlのアセトニトリル50ml溶液に滴下後、室温にて5時間攪拌する。反応後、水を加え酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる結晶をジメチルホルムアミド60ml、メタノール60mlで溶解し、氷冷下、ナトリウムメトキシド281mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応後、濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後、濃縮して析出する結晶をクロロホルム-メタノールより再結晶することにより、トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド1.6gを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 0.80~2.10 (10H, m), 1.16 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.80 (1H, br s), 6.85 (1H, d, J=3Hz), 7.35 (6H, s), 7.80 (1H, d, J=6Hz), 8.06 (1H, d, J=6Hz), 9.76 (1H, s)

【0081】トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド1.6g、10%水酸化パラジウム炭素250mg、15%塩酸-メタノール溶液4mlのメタノール50ml溶液をオートクレーブ中、水素初圧5気圧下、室温で1時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られる結晶をエタノール-酢酸エチルより再結晶することにより融点288℃(分解)のトランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩1水和物930mgを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 0.80~2.20 (10H, m), 1.21 (6H, s), 7.30



27

(1H, d, J=3Hz), 7.59 (1H, d, J=3Hz), 8.07 (2H, brs), 8.22 (1H, d, J=6Hz), 8.30 (1H, d, J=6Hz), 10.91 (1H, s), 12.68 (1H, brs)

対応する2臭化水素酸塩3水和物、融点225~228℃

#### [0082] 実施例5

(a) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン13.8gにオキシ塩化リン60ml、五塩化リン20mgを加え、2時間加熱還流した。反応後、減圧下、オキシ塩化リンを留去し、得られる残渣を氷水に注ぐ。2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出している結晶を濾取し、乾燥後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより1-ベンジル-4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン13.5gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 5.71 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=5Hz), 7.31 (5H, s), 8.11 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5Hz)

[0083] 1-ベンジル-4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン4.7gのジメチルホルムアミド50ml溶液に、アジ化ナトリウム2.5gを加え、100~120℃で1時間攪拌した。反応後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-アジド-1-ベンジル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン2.7gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 5.70 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=5Hz), 7.31 (5H, s), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz)

[0084] 4-アジド-1-ベンジル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン2.7g、10%水酸化パラジウム炭素1.0g、15%塩酸-メタノール1mlのメタノール40ml溶液を、オートクレープ中、水素初圧10気圧下、40~50℃で5時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮した。析出した結晶をメタノール-酢酸エチルより再結晶すると、4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン2塩酸塩1.9gを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 3.16 (2H, brs), 6.18 (1H, d, J=5Hz), 7.90 (1H, d, J=5Hz), 8.13 (1H, s)

[0085] (b) 4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン・2塩酸塩270mg、ジイソプロピルエチルアミン0.68mlの1,3-ジメチル-2-

28

イミダゾリジノン20ml溶液に氷冷下、トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボニルクロライド485mgを含むジクロロメタン5ml溶液を滴下し、室温にて5時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮し得られる残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボキサミド370mgを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.80-2.10 (10H, m), 2.90 (2H, m), 5.03 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.76 (1H, d, J=5Hz), 8.33 (1H, d, J=5Hz), 8.36 (1H, s)

[0086] トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボキサミド370mgおよび25%臭化水素酢酸溶液10mlを室温にて15分間攪拌した。反応後、反応液を減圧濃縮し得られる結晶をエーテルで洗浄した。これをメタノール-酢酸エチルより再結晶することにより、融点261~262℃のトランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩1/2水和物330mgを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.90-2.22 (10H, m), 3.05 (2H, m), 8.00 (4H, m), 8.51 (1H, d, J=5Hz), 8.93 (1H, s), 11.31 (1H, brs)

#### [0087] 実施例6

4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン・2塩酸塩390mg、ジイソプロピルエチルアミン1.8mlのジメチルイミダゾリジノン50ml溶液に氷冷下、(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)シクロヘキサンカルボニルクロライド760mgを含む1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン10ml溶液を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)シクロヘキサンカルボキサミド550mgを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.80-2.15 (13H, m), 5.03 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.37 (5H, s), 7.78 (1H, d, J=5Hz), 8.35 (1H, d, J=5H

29

z), 8.38 (1H, s), 10.30 (1H, s)

【0088】トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)シクロヘキサンカルボキサミド580mg、10%水酸化パラジウム炭素200mg、15%塩酸-メタノール液1mlのメタノール1.5ml溶液をオートクレーブ中、水素初圧5気圧下、室温で1時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られる結晶をエタノールより再結晶すると、融点294℃(分解)の(+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩310mgを得た。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.2° (メタノール, c=0.5)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.90-2.25 (13H, m), 3.10 (1H, m), 7.99 (4H, m), 8.52 (1H, d, J=5Hz), 8.93 (1H, s), 11.20 (1H, brs)

#### 【0089】実施例7

4-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン2塩酸塩1.0g、ジイソプロピルエチルアミン4.6mlのアセトニトリル100ml溶液に氷冷下、トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボニルクロライド3.9gを含むアセトニトリル20ml溶液を滴下し、室温で3時間攪拌する。反応後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド630mgを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ: 0.80-2.60 (10H, m), 1.26 (6H, s), 5.05 (2H, s), 7.33 (5H, s), 7.82 (1H, d, J=5Hz), 8.14 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5Hz)

【0090】トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド630mg、10%水酸化パラジウム炭素300mgのメタノール60ml溶液を、オートクレーブ中、水素初圧5気圧下、室温で1時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られる結晶に15%塩酸-メタノール溶液5mlを加える。次いで、再び濃縮して得られる結晶をメタノール-酢酸エチルより再結晶すると、融点278~279℃のトランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩1/2水和物を得た。

30

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.80-2.31 (10H, m), 1.23 (6H, s), 7.98 (4H, m), 8.50 (1H, d, J=5Hz), 8.85 (1H, s), 11.09 (1H, brs)

#### 【0091】実施例8

(a) 4-アミノ-2-クロロピリジン2gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、これにアジ化ナトリウム1.31gと塩化アンモニウム1.07gを加え、110℃で10時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、融点220℃(分解)の4-アミノ-2-アジドピリジン1.83gを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 6.55 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=2Hz), 6.76 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.78 (1H, d, J=8Hz)

【0092】(b) 4-アミノ-2-アジドピリジン0.41gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン1mlを加え、40℃にて攪拌した。この溶液に(R)-(+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)シクロヘキサンカルボニルクロライド1.73gを含むジメチルホルムアミド溶液10mlを滴下し、50℃で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、融点184~186℃の(R)-(+)-トランス-N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)シクロヘキサンカルボキサミド0.52gを得た。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18.20° (c=0.5, メタノール)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ: 0.90-2.20 (10H, s), 1.0 (3H, d, J=6Hz), 3.40 (1H, m), 5.00 (2H, s), 7.32 (6H, brs), 8.45 (1H, s), 9.14 (1H, d, J=8Hz), 10.55 (1H, brs)

【0093】(c) (b) で得られた化合物200mg、15%塩酸-メタノール0.5mlおよび10%水酸化パラジウム炭素100mgを含むメタノール50ml溶液を、オートクレーブ中、水素初圧10気圧で室温にて5時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、結晶を析出させた。この結晶を酢酸エチル-メタノールより再結晶し、225℃(分解)の(R)-(+)-トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩1水和物50mgを得た。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.25° (c=0.5, メタノール)

#### 【0094】実施例9

(a) 4-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリジン700mg、トリエチルアミン1.08mlおよ

び1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン20mlの溶液に、氷冷下、トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボニルクロライド1.76gを含むジクロロメタン5ml溶液を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応後、反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水、水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキサンカルボキサミド530mgを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$ : 0.90-2.30 (10H, m), 3.11 (2H, m), 4.80 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.36 (5H, s), 8.33 (1H, s), 8.82 (1H, s)

【0095】(b) 実施例3(a)により得られた化合物530mgに、氷冷下25%臭化水素酢酸溶液10mlを加え、同温にて1時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、エタノール-エーテルより再結晶し、融点230℃(分解)のトランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩1/4水和物200mgを得た。

#### 【0096】実施例10

4-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン2.0g、ジイソプロピルエチルアミン2.6mlの1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン130ml溶液に、氷冷下、(+)-トランス-4-(1-メチルベンジルオキシカルボキサミドメチル)シクロヘキサンカルボニルクロライド2.4gを含む1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン20ml溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)シクロヘキサンカルボキサミド3.0gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$ : 0.90-2.20 (10H, m), 1.15 (3H, d, J=6Hz), 5.10 (2H, s), 7.36 (5H, s), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, s)

(+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-メチルベンジルオキシカルボキサミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド410mg、10%水酸化バラジウム200mlのメタノール30ml溶液を、オートクレーブ中、水素初圧5気圧下、室温で1時間攪拌する。反応後、触媒

を濾去し、減圧下濃縮して得られる結晶を15%塩酸-メタノール溶液5mlに溶解した。再び濃縮して得られる結晶をエタノール-酢酸エチルより再結晶することにより、融点210~213℃の(+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩230mgを得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.84° (メタノール, c=0.5)  
PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS)  $\delta$ : 0.96-2.30 (10H, m), 1.14 (3H, d, J=6Hz), 7.85 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.60 (1H, s)

#### 【0097】実施例11

(a) 4-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン200mg、トリエチルアミン0.29mlおよび1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン20mlの溶液に、氷冷下、トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボニルクロライド500mgを含むジクロロメタン5ml溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応後、反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド310mgを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$ : 0.90-2.50 (10H, m), 1.27 (3H, s), 1.29 (3H, s), 4.69 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 7.35 (5H, s), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, s)

【0098】(b) (a)により得られた化合物310mgに氷冷下25%臭化水素酢酸溶液5mlを加え、同温にて1時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、エタノール-酢酸エチルより再結晶し、融点260℃(分解)のトランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩150mgを得た。

【0099】その他下記に挙げる化合物は、上記実施例のいずれかの方法に準じて合成することができる。

(12) トランス-N-(4-ピリミジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩1/4水和物、融点235~237℃

(13) トランス-N-(3-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩1/4水和物、融点266~269℃

- (14) トランス-N-(7H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリジン-6-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩1/2水和物、融点214~216℃
- (15) トランス-N-(3H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-d〕ピリジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2/3臭化水素酸塩、融点195~197℃
- (16) トランス-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩、融点267~268℃
- (17) トランス-N-(1H-5-ピラゾリル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩、融点251~252℃
- (18) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド臭化水素酸塩1/2水和物、融点261~262℃
- (19) トランス-N-(4-ピリダジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩3/2水和物、融点258℃
- (20) トランス-N-(7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (21) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩3/2水和物、融点260℃ (分解)
- 【0100】(22) トランス-N-(チエノ〔2, 3-d〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩1/2水和物、融点243~245℃
- (23) トランス-N-(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-5-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (24) トランス-N-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩、融点297℃ (分解)
- (25) トランス-N-(5-メチルテトラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (26) トランス-N-(3-シアノ-5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド臭化水素酸塩2水和物、融点245~246℃
- (27) トランス-N-(ピリド〔2, 3-d〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (28) トランス-N-(4-ピリジル)-4-イミノメ

- チルアミノシクロヘキサンカルボキサミド
- (29) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩3/2水和物、融点269~270℃
- (30) トランス-N-(2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩3/1水和物、融点149~151℃
- (31) トランス-N-(2, 6-ジアミノ-4-ピリジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド2臭化水素酸塩、融点288~289℃
- 【0101】(32) (+)-トランス-N-(7-メチル-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド3塩酸塩1水和物、融点220℃ (分解)、 $[\alpha]_D^{25} = +4.65^\circ$  (メタノール、c=0.5)
- (33) トランス-N-(1-ベンジロキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド1水和物、融点118~120℃
- (34) (+)-トランス-N-(1-メチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩、融点220℃ (分解)、 $[\alpha]_D^{25} = +3.20^\circ$  (メタノール、c=1.0)
- (35) トランス-N-ベンジル-N-(2-ベンジラミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド2塩酸塩、融点190~194℃
- (36) トランス-N-(2-ベンジラミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (37) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (38) トランス-N-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (39) トランス-N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド、融点219℃ (分解)
- (40) トランス-N-(2-アセチルアミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (41) トランス-N-(2-メタンシルホニルアミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 【0102】(42) トランス-N-(2-メチルアミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカ

ルボキサミド

(43) トランス-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(44) トランス-N-(2-エチルアミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(45) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 0.72-2.20 (9H, m), 2.60-3.10 (7H, m), 6.12 (1H, brs), 6.90 (1H, d, J=6Hz), 7.56 (1H, d, J=6Hz), 9.50 (1H, brs)

(46) (+)-トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(47) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド 20

(48) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(49) (+)-トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(50) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド 30

(51) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

[0103] (52) (+)-トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(53) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド 40

(54) トランス-N-(2-カルボキシ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 0.56-2.32 (12H, m), 2.38-2.62 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 5.4Hz), 8.06-8.28 (2H, m), 8.59 (1H, d, J=5.4Hz)

(55) トランス-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(56) (+)-トランス-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(57) トランス-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(58) トランス-N-(2-メチルカルバモイル-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(59) (+)-トランス-N-(2-メチルカルバモイル-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(60) トランス-N-(2-メチルカルバモイル-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(61) トランス-N-(2-ヒドラジノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

[0104] (62) トランス-N-(2-(2, 2-ジメチルヒドラジノ)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(63) (+)-トランス-N-(2-(2, 2-ジメチルヒドラジノ)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(64) トランス-N-(2-(2, 2-ジメチルヒドラジノ)-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(65) トランス-N-(3-ジメチルアミノメチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(66) トランス-N-(3-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(67) トランス-N-(3-ホルミル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(68) トランス-N-(3-カルボキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(69) トランス-N-(3-メトキシカルボニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(70) トランス-N-(3-カルバモイル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(71) トランス-N-(1-第3級ブチルカルボニルオキシメチルピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

50 [0105] (72) (+)-トランス-N-(1-第3

37

級ブチルカルボニルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕  
ピリジン-4-イル〕-4-(1-アミノエチル)シクロ  
ヘキサンカルボキサミド

(73) トランス-N-(1-第3級ブチルカルボニルオ  
キシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)  
-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサ  
ンカルボキサミド

(74) トランス-N-(2-(4-メチルフェニルスル  
ホニルアミノ)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシ  
クロヘキサンカルボキサミド

(75) トランス-N-(2-メトキシカルボニルアミノ  
-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカ  
ルボキサミド

(76) (+)-トランス-N-(2-アセチルアミノ-  
4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキ  
サンカルボキサミド

(77) トランス-N-(2-アセチルアミノ-4-ピリ  
ジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロ  
ヘキサンカルボキサミド

(78) (+)-トランス-N-(2-メチルスルホニル  
アミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シ  
クロヘキサンカルボキサミド

38

(79) トランス-N-(2-メチルスルホニルアミノ-  
4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチ  
ル)シクロヘキサンカルボキサミド

(80) (+)-トランス-N-(2-メチルアミノ-4-  
ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサ  
ンカルボキサミド

(81) トランス-N-(2-メチルアミノ-4-ピリジ  
ル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘ  
キサンカルボキサミド

10 【0106】(82) (+)-トランス-N-(2-エチ  
ルアミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)  
シクロヘキサンカルボキサミド

(83) トランス-N-(2-エチルアミノ-4-ピリジ  
ル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘ  
キサンカルボキサミド

(84) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピ  
リジン-4-イル)-シス-2-メチル-4-アミノメ  
チルシクロヘキサンカルボキサミド

20 (85) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕  
ピリジン-4-イル)-シス-2-メチル-4-アミノ  
メチルシクロヘキサンカルボキサミド

フロントページの続き

| (51)Int. Cl. <sup>5</sup> | 識別記号   | 庁内整理番号    | F I     | 技術表示箇所 |
|---------------------------|--------|-----------|---------|--------|
| C 0 7 D 471/04            | 1 0 4  | Z 8829-4C |         |        |
|                           | 1 0 5  | A 8829-4C |         |        |
|                           | 1 0 6  | C 8829-4C |         |        |
|                           | 1 0 8  | A 8829-4C |         |        |
|                           | 1 1 1  | 8829-4C   |         |        |
|                           | 1 1 2  | Z 8829-4C |         |        |
|                           |        | A 8829-4C |         |        |
|                           | 1 1 3  | 8829-4C   |         |        |
|                           | 1 1 4  | A 8829-4C |         |        |
|                           | 1 1 6  | 8829-4C   |         |        |
|                           | 1 1 7  | N 8829-4C |         |        |
|                           |        | Z 8829-4C |         |        |
|                           | 1 1 8  | Z 8829-4C |         |        |
|                           | 1 1 9  | 8829-4C   |         |        |
|                           | 471/14 | 1 0 1     | 8829-4C |        |
|                           |        | 1 0 2     | 8829-4C |        |

(72)発明者 佐藤 裕行  
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富  
製薬株式会社東京研究所内

(72)発明者 上畑 雅義  
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富  
製薬株式会社東京研究所内